

RESISTÊNCIA DE ENTEROBACTÉRIAS A BETA-LACTÂMICOS MEDIADA POR BETA-LACTAMASES DE ESPECTRO ESTENDIDO E CARBAPENEMASES

Lee Senhorinha de Almeida Andrade ¹

Lucas Pinheiro Carreiro ²

Rana Pereira dos Santos Bastos ³

Thassila Nogueira Pitanga *

RESUMO

Os beta-lactâmicos constituem uma classe de antibióticos muito utilizados desde sua descoberta até hoje. Por conta disso, as bactérias que eram suscetíveis a eles, hoje possuem mecanismos de resistência capazes de bloquear a ação desses fármacos. Dentre esses mecanismos, destaca-se a ação das enzimas beta-lactamases de espectro estendido (ESBLs), produzidas especialmente por bactérias da família *Enterobacteriaceae*. Cepas de *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* são as principais produtoras das ESBLs, das quais podemos destacar a KPC, NDM-1 e OXA-48, que são carbapenemases de grande importância clínica, pois são enzimas com amplo potencial de resistência, tanto para beta-lactâmicos como para outros antibióticos. Consequentemente, terapias antes usadas para combater infecções causadas por essas bactérias são ineficientes e a busca por novos fármacos com capacidade de inibir essas enzimas torna-se cada vez mais urgente.

Palavras-chave: Beta-lactâmicos. Carbapenemase. Beta-lactamases. Enterobacteriaceae. Resistência bacteriana.

ABSTRACT

Beta-lactams are a class of widely used antibiotics since their discovery to date. As a consequence, bacteria that were previously susceptible to them have developed resistance to this class of drugs. Among the mechanisms of resistance, the action of the extended-spectrum beta-lactamases enzymes (ESBLs), especially produced by bacteria of the family *Enterobacteriaceae*, stands out. *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains are the main ESBLs producers, of which we can highlight KPC, NDM-1 and OXA-48 that are carbapenemases of great clinical importance, as they are enzymes that confer broad resistance to beta-lactams and other antibiotics. Hence, therapies that were commonly used to treat infections caused by these bacteria are currently inefficient against them and the identification of new drugs capable of inhibiting these enzymes became more urgent.

Keywords: Beta-lactam. Carbapenemase. Beta-lactamases. Enterobacteriaceae. Resistance.

¹ Graduanda em Biomedicina, Universidade Católica do Salvador (UCSAL). Email: lee.andrade@ucsal.edu.br

² Graduando em Biomedicina, UCSAL. Email: lucas.carreiro@ucsal.edu.br

³ Graduanda em Biomedicina, UCSAL. Email: rana.bastos@ucsal.edu.br

* Professora e pesquisadora do curso de Biomedicina, UCSAL. Graduada em Farmácia pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Email: thassila.pitanga@pro.ucsal.br.

1 INTRODUÇÃO

A descoberta da penicilina por Alexander Fleming em 1928 foi um grande passo para o combate das bacteremias. Os muitos tipos de antibióticos beta-lactâmicos que surgiram a partir desse evento ainda são muito utilizadas, dentre eles a benzilpenicilina, a amoxicilina, além de outros pertencentes a outras subclasses, como as cefalosporinas e os carbapenem. Apesar da grande contribuição, o uso desordenado levou a uma grande seletividade de bactérias resistentes, produtoras de enzimas capazes de degradá-los, tornando mais difícil o tratamento. Dentre estas, se destacam a família *Enterobacteriaceae*, bactérias gram-negativas, causadoras principais de doenças entéricas e infecções do trato urinário (ITUs).

As enterobactérias desenvolveram resistência mediada por beta-lactamases de espectro estendido (ESBLs), principalmente em ambientes hospitalares (FANDINO-MENDEZ et al., 2017). A cefalosporina de terceira geração foi o principal meio de tratamento contra bactérias resistentes, mas hoje já se sabe que há bactérias que oferecem resistência a elas (GHAFOURIAN et al., 2012). As ESBLs são capazes de hidrolisar um maior número de antibióticos beta-lactâmicos, e inativam aqueles que possuem o grupo oximino em sua estrutura (cefalosporinas e monobactam). As principais bactérias da família *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBLs são *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, além de *Shigella sp.* e *Salmonella sp.* O objetivo desta revisão é especificar alguns tipos de mecanismos de resistência a antibióticos beta-lactâmicos, principalmente em bactérias da família *Enterobacteriaceae*.

2 DESENVOLVIMENTO

Os beta-lactâmicos são uma das classes de antibióticos mais antigas habitualmente utilizados até hoje. Eles se caracterizam pela presença do anel azetidionona, ou beta-lactâmico central de quatro membros (FENG et al., 2017). Existem diversos tipos de antibióticos beta-lactâmicos, que se agrupam nas classes das penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas e inibidores da beta-lactamase. Estes atuam inibindo as enzimas chamadas proteínas de ligação à penicilina (PBPs), que estão divididas em duas classes e exercem a função de transpeptidase (Tpase) e de glicosiltransferase (GTase), que irão polimerizar e reticular cadeias de glicano (CHO, H; UEHARA, T; BERNHARDT, TG., 2014). A inibição das enzimas é de forma irreversível e impedirá a formação da parede celular, já que essas enzimas atuam na montagem do peptidoglicano, que é o principal componente da parede celular bacteriana (KAWAY, Y; MICKIEWICZ, K; ERRINGTON, J., 2018). É esperado que

a inibição da síntese da parede celular provoque a lise celular, porém ao passar dos anos as bactérias desenvolveram mecanismos de resistência bacteriana à ação dos beta lactâmicos. O principal exemplo da resistência bacteriana é a produção de enzimas beta lactamases por algumas bactérias, especialmente as da família *Enterobacteriaceae*, que desativam os antibióticos beta-lactâmicos quebrando seu anel azetidina central. Dentre estas enzimas, estão as beta-lactamases de espectro estendido (ESBL), carbapenemases e beta-lactamase AmpC (AKINYEMI et al., 2017).

2.1 Beta-lactamases

As beta-lactamases foram divididas por Ambler (1980) em quatro classes (A, B, C e D) de acordo com sua estrutura primária e atividade hidrolítica. Atualmente, um estudo realizado por LEE, D et. al (2016) com o intuito de ajudar na caracterização fenotípica dessas enzimas, as separou em duas grandes famílias baseando no Programa de Alinhamento de Estrutura Sequencial (SSAP). As enzimas antes classificadas como A, C e D foram realocadas na superfamília CATH DD-peptidase/Serina beta-lactamase 3.40.710.10 e as antes classificadas como classe B, as enzimas metalo-beta-lactamase (MBLs), fazem parte da superfamília CATH 3.60.15.10. As enzimas da superfamília CATH DD-peptidase possuem grande semelhança quanto a estrutura e a conservação de resíduos catalíticos chave no sítio ativo entre elas e também se assemelham às DD-peptidase. Estas possuem estruturas e mecanismos de ação semelhantes às beta-lactamases de classe A, C e D. As enzimas MBLs, estão na família CATH 3.60.15.10 porque possuem uma conformação estrutural diferente das demais (LEE *et al.*, 2016).

2.1.1 Beta-lactamases de espectro estendido (ESBL)

As beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) são um grupo de enzimas que hidrolisam beta-lactâmicos que possuem o grupo oximimino, através mediação de plasmídeos (GHAFOURIAN *et al.*, 2012; FANDINO-MENDEZ *et al.*, 2017). Estes plasmídeos podem dispor de genes adicionais, conferindo a eles resistência a outras classes de antibióticos, como os aminoglicosídeos (POULOU, A et al., 2014). As ESBLs são enzimas produzidas geralmente por bactérias pertencentes à família *Enterobacteriaceae* e levam este nome porque conseguem hidrolisar mais antibióticos do que as as beta-lactamases simples, porém podem ser inibidas pelo clavulato ou taxobactan. A *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* são as principais produtoras de ESBL (GHAFOURIAN et al., 2012; LENHARD-VIDAL et

al., 2011; ALMEIDA et al., 2017). Os três tipos de beta lactamases de espectro estendido são a CTX-M, SHV e TEM. A CTX-M tem antecessor cromossômico Kluyvera, SHV tem origem cromossômica e a TEM de plasmídeos (RIVEIRA-JACINTO et al., 2015). A subfamília de enzimas do tipo CTX-M é uma das mais predominantes ESBLs, pertence a um grupo de beta-lactamases de sítio-serina de classe molecular A e possuem pelo menos seis subgrupos que se diferenciam por pequenas variações de aminoácidos, que são: CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9, CTX-M-25 e KLUC (ARAQUE, M; LABRADOR, I., 2018; D'ANDREA, MM., 2013). Estas são as ESBLs mais comumente produzidas por bactérias, especialmente por aquelas pertencentes à família *Enterobacteriaceae* (HERNANDEZ-FLORES et al., 2018).

2.1.2 Carbapenemases

Os carbapenêmicos, principalmente imipenem, meropenem e ertapenem eram os principais antibióticos no combate a bactérias produtoras de beta-lactamase. A resistência desenvolvida através das enzimas carbapenemases é desencadeada pela perda, mutação, inativação de porina da membrana externa (OMP), principalmente a OmpK35 e OmpK36 (SAMPAIO, JLM; GALES, AC., 2016; YE, Y et al., 2018). As carbapenemases compõem a maior parte das beta-lactamases, e dividem-se em classes. As de classe A possuem capacidade de hidrolisação de carbapenêmicos, penicilinas, cefalosporinas e aztreonam, como a NMC, IMI e KPC. A classe B realiza hidrólise de carbapenêmicos, menos o aztreonam, e suas principais enzimas são VIM, IMP e NDM. As de classe D são capazes de hidrolisar a oxacilina e cloxacilina (VERA-LEIVA, A et al., 2017).

A *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), originada do *K. pneumoniae*, é uma carbapenemase que confere resistência a grande maioria dos antibióticos beta-lactâmicos, através do gene *blaKPC* (DALMOLIN, TV et al., 2017). É a atual enzima de resistência principal de *Enterobacteriaceae*, tornando-se um sério problema clínico em todo o mundo, e a KPC-2 é a mais encontrada nas cepas microbianas, pois o gene é transportado por plasmídeo pelo transposon *Tn 4401* (VERA-LEIVA, A et al., 2017).

2.1.3 Beta lactamases ampc

A AmpC é uma beta-lactamase de resistência a múltiplos fármacos originada de plasmídeos ou de cromossomos, transferidos entre as diferentes bactérias da família *Enterobacteriaceae* (dando a estes grande importância médica pela alta capacidade

epidêmica), e são caracterizados pela presença do gene *blaAmpC* (AKINYEMI, KO et al., 2017). As de plasmídeos classificam-se nos seguintes tipos: CIT (CYM-2) variante de *Citrobacter freundii*, EBC (ACT-1, MIR-1) variante de *Enterobacter sp.*, DHA variante de *Morganella morganii*, ACC variante de *Hafnia alvei*, e FOX e MOX variante de *Aeromonas sp.* (ZORGANI, A et al., 2017). Eles são transferidos de bactéria a bactéria, sendo encontrada principalmente em *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Salmonella sp.* e *Shigella sp.*

2.1.4 Metalo-beta-lactamases

Metalo-beta-lactamases (MBLs) são carbapenemases de classe B, encontradas inicialmente em cepas de *Klebsiella pneumoniae*. Conferem resistência a beta-lactâmicos como penicilinas e cefalosporinas (TOKAR, KG; BEDENIC, B., 2018). As MBLs são dependentes de zinco, pois o utilizam para hidrolisar o anel azetidina dos beta-lactâmicos. Podem ser encontradas variantes, como VIM (codificadas pelo integron de Verona), IMP e NMD, que são principalmente encontradas em cepas de *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* (LIU, S et al., 2018; EVERETT, M et al., 2018). A subclasse VIM tem o tipo de MDLs mais encontrado, tendo 41 variantes oriundos principalmente da *P. aeruginosa* (NORDMAN, P; POIREL, L., 2014).

A subclasse New Delhi metalo-beta-lactamase (NMD) é uma das mais importantes das MBLs, por conta do gene *blaNMD-1* que se espalhou rapidamente por todo o mundo. Este gene confere forte resistência aos carbapenêmicos e é um dos principais alvos para os novos fármacos (TOKAR, KG; BEDENIC, B., 2018; RAHMAN, M et al., 2014). A NMD-1 atualmente é um dos MBLs mais importantes porque possuem a capacidade de hidrolisar quase todos os beta-lactâmicos. Encontram-se 8 variantes da NMD, que vai da NMD-1 até a NMD-8, e destas a NMD-4, NMD-5 e NMD-7 possuem mais eficácia na ação contra os carbapenêmicos (NORDMAN, P; POIREL, L., 2014; CUZON, G; BONNIN, RA; NORDMAN, P., 2013). Além dos beta-lactâmicos, esta enzima pode conferir resistência a outros antibióticos, como os aminoglicosídeos (CUZON, G; BONNIN, RA; NORDMAN, P., 2013).

2.1.5 Oxa beta-lactamase

As Oxacilinas (prefixo OXA) são beta-lactamases de classe D oriundas da bactéria *Pseudomonas aeruginosa*. Elas possuem a capacidade de hidrolisar a penicilina e a oxacilina (EVANS, BA; AMYES, SGB., 2014). Quando descobertas tinham papel secundário à ação

das beta-lactamases de classe A. Estão divididas em 3 categorias: enzimas de espectro estreito (OXA-1, OXA-10 e OXA-46) que possuem capacidade de hidrolisar as penicilinas e algumas cefalosporinas de espectro estreito; enzimas de espectro estendido (OXA-13, OXA-14, OXA-15, OXA-16 e OXA-17), que possuem a capacidade de hidrolisar cefalosporinas de espectro estendido; e enzimas hidrolisantes de carbapenem (OXA-23, OXA-40 e OXA-48), que possuem capacidade de hidrolisar os carbapenêmicos (KAYTANI, KCJ et al., 2013). Outras variantes foram descobertas, como a OXA-232, que possui diferenças da OXA-48 em relação a substituição de cinco aminoácidos e tem sua capacidade hidrolítica menor para carbapenêmicos. Outra variante encontrada foi a OXA-163, que possui a substituição de apenas um aminoácido e deleção de quatro, além da capacidade hidrolítica menor para carbapenêmicos, mas consegue hidrolisar cefalosporinas de espectro estendido (NORDMAN, P; POIREL, L., 2014).

2.2 Mecanismo de resistência

As bactérias da família *Enterobacteriaceae* usam diversos mecanismos para resistir à ação dos antibióticos beta-lactâmicos, especialmente a produção de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL), carbapenemases, beta-lactamases ampC, metalo-beta-lactamases (MBLs). Bactérias que produzem ESBL possuem grande resistência bacteriana principalmente através da conjugação de plasmídeos (JIANG, X et al., 2017). O pMEX01 é um plasmídeo que pertence a família CTX-M-9 e confere resistência a todos beta-lactâmicos e a outros antibióticos como a polimixina (HERNANDEZ-FLORES, JL et al., 2018). Segundo Hernandez-Flores JL et. al (2018), o plasmídeo pMEX01 possui potencial de transposons composto por IS 903, gene *bla*-CTX-M-14 e ECp1 IS. Essas características favorecem ainda mais a distribuição dos ESBLs.

Outro plasmídeo importante para a resistência bacteriana aos antibióticos é o pO26-L, oriundo de cepa de *E coli*026, que atribui resistência a tetraciclina (HERNANDEZ-FLORES, JL et al., 2018). Quanto às carbapenemases, seu mecanismo de ação está associado com produção de beta-lactamases, a má permeabilidade de beta-lactâmicos pela membrana externa causada pela perda de porinas, aumento na regulação de efluxo e produção de outras beta-lactamases, como ESBL (CHEN, L et al., 2014). Entre as carbapenemases mais importantes podemos destacar a KPC, NDM-1 e a OXA-48 (NORDMAN, P; POIREL, L., 2014; DALMOLIN, TV et al., 2017). A KPC e as MBLs hidrolisam os carbapenens com mais eficácia que a OXA-48, que tem capacidade de hidrolisar beta-lactâmicos de espectro

estreito. Outra importante forma de resistência é o transposons Tn 4401, que transmite o gene blaKPC para plasmídeos (PITOUT, JDD; NORDMAN, P; POIREL, L., 2015). Segundo DALMOLIN TV et.al (2017) em estudo realizado para avaliação dos mecanismos de ação dos carbapenêmicos, o gene blaKPC e a perda da porina Ompk36 são os os principais mecanismos de resistência aos carbapenêmicos.

2.3 Novos fármacos

O tratamento com beta-lactâmicos ainda não foi totalmente descartado para as enterobactérias. Estudos relatam a atividade antibactericida de meropenem associada a magnolol, um composto natural extraído da magnólia (*Magnolia officinalis Rehder and EH Wilson*) em cepas de *Escherichia coli* (LIU, S et al., 2018). O magnolol possui ação inibitória de NDM-1, facilitando a ação do meropenem. A combinação dos fármacos ceftazidima-avibactam (CAZ-AVI) com aztreonam (ATM) também vem se mostrando potente contra enterobactérias. O AVI é um não beta-lactâmico da classe dos diaza-biciclo-octanos (DBO) inibidor de beta-lactamase de classe A (KPC), classe D (OXA-48) e algumas cefalosporinases, além de ativar o CAZ, e associado ao ATM, conferem susceptibilidade a bactérias produtoras de MBLs (MARSHALL et al., 2017).

3 METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de um artigo de revisão integrativa. O levantamento bibliográfico foi realizado nos periódicos Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) ou PubMed, sendo utilizados trabalhos do período de 2011 a 2018. As buscas nos bancos de dados foram com as seguintes palavras: beta-lactam, metalo-beta-lactamase, carbapenemase, beta-lactamases, enterobacteriaceae, resistance. Dentre os pesquisados, foram excluídos os artigos de revisão de literatura.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resistência bacteriana aos beta-lactâmicos teve início por conta do uso desordenado destes antibióticos, e apesar disso ainda há pessoas que os utilizam de forma indevida e exacerbada. Muitas cepas bacterianas de espécies da família *Enterobacteriaceae* conseguem produzir beta-lactamases de espectro estendido de classes diferentes, conferindo resistência não só a antibióticos beta-lactâmicos. Com isso, as opções de tratamentos para infecções

causadas por estas bactérias se tornam cada vez menos eficazes. É imprescindível que haja a busca de soluções eficazes para controlar a resistência bacteriana, seja com a conscientização da população quanto ao uso correto dos antibióticos para que não seja estimulado o aparecimento de novas variantes de enzimas beta-lactamases mais resistentes, ou a produção de novos fármacos capazes de inibir as beta-lactamases já existentes.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus, que nos fortaleceu e deu sanidade para a elaboração deste trabalho. Estendemos também nosso agradecimento à professora Thassila Pitanga, por nos proporcionar a realização desta benção em tão pouco tempo. Esperamos que este trabalho possa contribuir para aquisição de conhecimento a respeito do tema.

REFERÊNCIAS

AKINYEMI, KO et al. Occurrence of extended-spectrum and AmpC β -lactamases in multiple drug resistant Salmonella isolates from clinical samples in Lagos, Nigeria. **Infection and Drug Resistance**, London, v. 10, p. 19-25, Jan. 2017. ISSN: 1178-6973. doi: 10.2147/IDR.S123646.

ALMEIDA, MVA et al. Drug resistance, AmpC- β -lactamase and extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae isolated from fish and shrimp. **Revista do Instituto de Medicina tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 59, e70, Nov. 2017. ISSN 1678-9946. <http://dx.doi.org/10.1590/s1678-9946201759070>.

ARAQUE, M; LABRADOR, I. Prevalence of Fecal Carriage of CTX-M-15 Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* in Healthy Children from a Rural Andean Village in Venezuela. **Osong Public Health Research Perspectives, chungcheongbuk-do**, v. 9, n. 1, p. 9-15, Jan. 2018. ISSN 2233-6052. doi: 10.24171/j.phrp.2018.9.1.03.

CHEN, L et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: molecular and genetic decoding. **Trends in Microbiology**, Cambridge, v. 22, n. 12, p. 686-696, Dec. 2014. ISSN 0966-842X. doi: 10.1016/j.tim.2014.09.003.

CHO, H; UEHARA, T; BERNHARDT, TG. Beta-lactam antibiotics induce a lethal malfunctioning of the bacterial cell wall synthesis machinery. **Cell**, Cambridge, v. 159, n.6, p. 1300-1311, Dec. 2014. doi: 10.1016/j.cell.2014.11.017.

CUZON, G; BONNIN, RA; NORDMAN, P. First Identification of Novel NDM Carbapenemase, NDM-7, in *Escherichia coli* in France. **PloS One**, San Francisco, v. 8, n. 4, p. e61322, Apr. 2013. ISSN 1553-7358. doi: 10.1371/journal.pone.0061322.

D'ANDREA, MM; ARENA, F; PALLECCHI, L; ROSSOLINI, GM. CTX-M-type β -lactamases: a successful story of antibiotic resistance. **International Journal of Medical Microbiology**, Amsterdam, v. 303, n. 6, p. 205-317, Aug. 2013. ISSN: 1438-4221. doi: 10.1016/j.ijmm.2013.02.008.

DALMOLIN, TV et al. Detection and analysis of different interactions between resistance mechanisms and carbapenems in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. **Brazilian Journal Microbiology**, São Paulo, v. 48, n. 3, p. 439-498, Jul-Sep. 2017. ISSN 1678-4405. doi: 10.1016/j.bjm.2017.01.003.

EVANS, BA; AMYES, SGB. OXA β -Lactamases. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 27, n. 2, p. 241-263, Apr. 2014. ISSN 1098-6618. doi: 10.1128/CMR.00117-13.

EVERETT, M et al. Discovery of a Novel Metallo- β -Lactamase Inhibitor, which can Potentiate Meropenem Activity against Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, pii: AAC.00074-18. ISSN 0066-4804. doi: 10.1128/AAC.00074-18.

FANDINO-MENDEZ, YR et al. Caracterización clínica de infecciones de vías urinarias producidas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en Duitama (Colombia), durante 2010-2015. **Infect.**, Bogotá, v. 21, n. 1, p. 15-18, Jan. 2017. ISSN 0123-9392. <http://dx.doi.org/10.22354/in.v21i1.636>.

GHAFOURIAN, Sobhan et al. Incidence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in patients with urinary tract infection. **São Paulo Medical Journal**, São Paulo, v. 130, n. 1, p. 37-43, 2012. ISSN 1516-3180. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31802012000100007>.

HENG, F et al. The Mechanism of NDM-1-catalyzed carbapenem hydrolysis is distinct from that of penicillin or cephalosporin hydrolysis. **Nature Communications**, Shanghai, v. 8, n. 1, p. 22-42, Dec. 2017. ISSN 2041-1723. doi: 10.1038/s41467-017-02339-w.

HERNANDEZ-FLORES, JL et al. pMEX01, a 70kb plasmid isolated from *Escherichia coli* that confers resistance to multiple β -lactam antibiotics. **Brazilian Journal of Microbiology**, São Paulo, v. 8382, n. 17, p. 30200-30209, Feb. 2018. ISSN 1678-4405. doi: 10.1016/j.bjm.2017.11.002.

JIANG, X et al. The CTX-M-14 plasmid pHK01 encodes novel small RNAs and influences host growth and motility. **FEMS Microbiology Ecology**, Wrexham, v. 93, n. 7, Jul. 2017. ISSN 1574-6968. doi: 10.1093/femsec/fix090.

KAITANY, KCJ et al. Structures of the Class D Carbapenemases OXA-23 and OXA-146: Mechanistic Basis of Activity against Carbapenems, Extended-Spectrum Cephalosporins, and Aztreonam. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v. 57, n. 10, p. 4848-4855, Oct. 2013. ISSN 1098-6596. doi: 10.1128/AAC.00762-13.

KAWAY, Y; MICKIEWICZ, K; ERRINGTON, J. Lysozyme Counteracts β -Lactam Antibiotics by Promoting the Emergence of L-Form Bacteria. **Cell**, Cambridge, v. 172, n. 5, p. 1038-1049e10, Feb. 2018. ISSN: 0092-8674. doi: 10.1016/j.cell.2018.01.021.

LEE D et al. Novel Computational Protocols for Functionally Classifying and Characterising Serine Beta-Lactamases. **PloS One**, San Francisco, v. 12, n. 6, Jun. 2016. ISSN 1553-7358. doi: 10.1371/journal.pcbi.1004926.

LENHARD-VIDAL, et al. High prevalence rate of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) among Enterobacteriaceae in a small Brazilian public hospital. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, São Paulo ,v. 47, n. 4, p. 701-707, Dec. 2011. ISSN 2175-9790. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1984-82502011000400006>.

LIU, S et al. Magnolol restores the activity of meropenem against NDM-1-producing *Escherichia coli* by inhibiting the activity of metallo-beta-lactamase. **Cell Death Discovery**, v. 4, n. 1, p.28, Feb. 2018. ISSN 2058-7716. doi: 10.1038/s41420-018-0029-6.

MARSHALL, S et al. Can Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam Overcome β -Lactam Resistance Conferred by Metallo- β -Lactamases in *Enterobacteriaceae*?. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v. 61, n. 4, e02243-16, Apr. 2017. ISSN 0066-4804. doi:10.1128/AAC.02243-16.

NORDMANN, P; POIREL, L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 20, n. 9, p. 821-830, Sep. 2014. ISSN 1198-743X. doi: 10.1111/1469-0691.12719.

PITOUT, JDD; NORDMANN, P; POIREL, L. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*, a Key Pathogen Set for Global Nosocomial Dominance. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v. 59, n. 10, p. 5873-5884, Oct. 2015. ISSN 0066-4804. doi: 10.1128/AAC.01019-15.

POULOU A et al. Modified CLSI Extended-Spectrum β -Lactamase (ESBL) Confirmatory Test for Phenotypic Detection of ESBLs among Enterobacteriaceae Producing Various β -Lactamases. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 52, n. 5, p. 1483-1489, May. 2014. ISSN 1098-660X. doi: 10.1128/JCM.03361-13.

RAHMAN, M et al. Prevalence and molecular characterisation of New Delhi metallo- β -lactamases NDM-1, NDM-5, NDM-6 and NDM-7 in multidrug-resistant Enterobacteriaceae from India. **International Journal of Antimicrobial Agents**, London, v. 44, n. 1, p. 30-37, Jul. 2014. ISSN 0924-8579. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.03.003.

RIVERA-JACINTO, M et al. Betalactamasas de espectro extendido tipo TEM y CTX-M en *Klebsiella* spp y *Escherichia coli* aisladas de superficies de ambientes hospitalarios. **Revista peruana de medicina experimental y salud publica**, Lima, v. 32, n. 4, p. 752-755, Oct. 2015. ISSN 1726-4634.

SAMPAIO, JLM; GALES, AC. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brazil: focus on β -lactams and polymyxins. **Brazilian Journal Microbiology**, São Paulo, v. 47, supl. 1, p. 31-37, Dec. 2016 . ISSN 1678-4405. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjm.2016.10.002>.

TOKAR, KG; BEDENIC, B. Antimicrobial susceptibility and characterization of metallo- β -lactamases, extended-spectrum β -lactamases, and carbapenemases of *Bacillus cereus* isolates.

Microbial Pathogenesis, v. 118, p. 140-145, Mar. 2018. ISSN 0882-4010. doi: 10.1016/j.micpath.2018.03.026.

VERA-LEIVA, A et al . KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa, principal carbapenemasa en enterobacterias. **Revista chilena de infectologia**, Santiago, v. 34, n. 5, p. 476-484, Oct. 2017. ISSN 0716-1018. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182017000500476>.

YE Y et al. Mechanism for carbapenem resistance of clinical Enterobacteriaceae isolates. **Experimental and Therapeutic Medicine**, Atena, v. 15, n. 1, p. 1143-1149, Jan. 2018. ISSN: 1792-1015. doi: 10.3892/etm.2017.5485.

ZORGANI, A et al. Co-Occurrence of Plasmid-Mediated AmpC β -Lactamase Activity Among *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia Coli*. **The Open Microbiology Journal**, Shajah, v. 11, n. 1, p. 195-202, Sep. 2017. ISSN: 1874-2858. doi: 10.2174/1874285801711010195.